

RNA インタラクション反応の線形な 二次構造レベルでの解析アルゴリズム

川上 貴也^{†1} 小林 聡^{†2}

RNA の構造や RNA 分子間のインタラクションを予測することは、バイオインフォマティクスにおける最も重要な研究テーマの 1 つである。しかし、RNA 分子が会合して極めて多数の複合分子を生成するような反応系では、効率良く平衡状態を計算することは難しい。本稿では、複数の RNA 鎖がインタラクションをして線形な二次構造を形成する反応系における、効率の良い平衡状態計算手法を提案する。

An Algorithm to Anarize RNA Interaction with Linear Secondary Structures

TAKAYA KAWAKAMI ^{†1} and SATOSHI KOBAYASHI^{†2}

The prediction of RNA structure or its interaction is one of the most important research topics in bioinformatics. However, it is difficult to efficiently compute an equilibrium state of a reaction system where RNA molecules hybridize each other and produce tremendously many assemblies. This paper proposes a method to efficiently compute an equilibrium state of a reaction system in which multiple RNA strands interact together and produce assemblies with linear secondary structures.

^{†1} 電気通信大学大学院 電気通信学研究所 情報工学専攻
Department of Computer Science, Graduate School of Electro-Communications, The University of
Electro-Communications

^{†2} 電気通信大学 電気通信学部 情報工学科
Department of Computer Science, University of Electro-Communications

1. はじめに

近年、RNA 二次構造は生体中において様々な役割を果たしていることが知られている。そのため、バイオインフォマティクスにおいて、RNA の構造予測を行うことは重要なテーマの 1 つとなっている²⁾³⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾。しかし、RNA 鎖の会合反応のように複合分子の構造数が組み合わせ爆発を起こしてしまうような反応系では、その平衡状態を計算することは容易ではない。

RNA 分子が会合する反応系の平衡状態を二次構造レベルで解析する手法が Dirks らによって提案されている¹⁾。この手法は平衡状態の計算問題を、動的計画法を用いて分配関数を効率良く計算する技術を用いて、凸計画問題を解くことに帰着する。この手法は、帰着した凸計画問題の変数の個数が、会合する配列の本数に関して指数関数的に爆発するという問題がある。本研究では、線形な二次構造に構造のクラスを限定した上で、平衡状態計算問題を多項式個の変数を持つ凸計画問題に帰着する方法を示す。

この問題を解決する上で重要となる性質に、「自由エネルギーの局所性」というものがある。これは複合分子がとる構造の自由エネルギーが、その複合分子構造体の局所構造の自由エネルギーの総和で得られるというものである。このような「構造の局所性」を「グラフによる構造体の列挙」によって捉えるという考え方により、平衡状態を解析する手法が、「対称列挙法」である⁴⁾。谷川らは対称列挙法を利用して、1 本鎖 RNA の二次構造レベルでのフォールディングシミュレーションを行う手法を提案している⁸⁾。本稿では対称列挙法を利用して複数の RNA 鎖がインタラクションして線形な二次構造を形成するような反応系における効率の良い平衡状態解析アルゴリズムを提案する。

2. 対称列挙法による平衡状態解析

本節では、対称列挙法による平衡状態の計算手法を一般的に紹介する。

2.1 平衡状態と自由エネルギー最小化

\mathcal{M} を分子の有限集合とし、 \mathcal{M} の要素が結合してさまざまな複合体を形成する反応系を考える。生成されるすべての複合体の集合を \mathcal{A} で表す。但し、 \mathcal{A} は有限集合とする。分子 $x \in \mathcal{M}$ と複合体 $X \in \mathcal{A}$ に対し、 $\#_x(X)$ によって X に出現する x の個数を表す。集合 \mathcal{U} の濃度分布は $[], []_1, []_2$ などの記号で表される。例えば、 \mathcal{A} の濃度分布 $[]$ と $X \in \mathcal{A}$ に対し、 $[X]$ は X の濃度を表す。

反応の開始時点においては、分子の集合 \mathcal{M} が初期濃度分布 $[]_0$ で提供されるものとする。また、 $X \in \mathcal{A}$ に対し、 $E(X)$ は X の自由エネルギーを表すものとする。但し、本稿では自由エネルギーの単位を無次元化して扱う。

このように定義される化学反応系 P において、次の $FEMP1$ という最小化問題を考える。
自由エネルギー最小化問題 1(FEMP1)

$$\text{最小化: } FE_1(P) = \sum_{X \in \mathcal{A}} E(X) \cdot [X] + \sum_{X \in \mathcal{A}} [X](\log[X] - 1)$$

制約条件:

$$[X] \geq 0 \quad (\forall X \in \mathcal{A})$$

$$\sum_{X \in \mathcal{A}} \#_x(X) \cdot [X] = [x]_0 \quad (\forall X \in \mathcal{A})$$

$FEMP1$ の最小値を与える濃度分布 $[]$ が平衡状態を与えることが示されている⁴⁾。

2.2 グラフによる数え上げ

RNA 二次構造の自由エネルギーは、その局所構造（ヘアピン、バルジループなど）の自由エネルギーの総和を求めることにより得られる。このような局所性は、平衡状態を求める問題においても、おそらく何らかの意味で役立つであろうという考えから、対称列挙法では局所性を「グラフによる構造分子の列挙」という考え方で定式化する。

アサイクリックな有向グラフ $G = (V, Eg)$ を考える。ここで、 V は頂点集合、 Eg は有向辺の集合である。入る辺を持たない頂点の集合を V_0 、出る辺を持たない頂点の集合を V_f で表す。 V_0 の要素を初期頂点、 V_f の要素を最終頂点とよぶ。各頂点 $v \in V$ に対して、初期頂点から v への経路と v からの最終頂点への経路が存在するとき、 G は無駄が無いという。本稿では、以後、 G は無駄が無いものとする。

グラフ G の初期頂点から最終頂点への経路集合を $PT(G)$ で表す。グラフによる複合分子の列挙とは、 $PT(G)$ から \mathcal{A} への上への写像 ψ を考えることである。つまり、 G の初期頂点から最終頂点への経路を数え上げることで複合体をすべて数え上げる。このとき、異なる経路により同じ複合体を重複して数え上げることも可能である。但し、その場合、後で述べる「対称性」という条件を満たさなければならない。

このような数え上げを行うと、局所的な構造は G の辺として捉えられる。つまり、様々な複合体に共通してある局所構造が含まれるように、 G の様々な経路に共通してある辺が含まれているわけである。しかし、辺を局所構造として捉えるためには、局所構造を構成す

る分子の種類とその自由エネルギーを辺に対応させなければならない。したがって、 G は次に述べるような重み付きグラフにする必要がある。

G には 2 つの関数（重み）が付随している。1 つは ϵ という Eg から \mathbb{R} への関数である。辺 $e \in Eg$ に対して、 $\epsilon(e)$ は辺 e が対応する局所構造の自由エネルギーを表す。2 つめの関数は、 σ_x という Eg から Z_+ への関数である。分子 $x \in \mathcal{M}$ と辺 $e \in Eg$ に対して、 $\sigma_x(e)$ は e が対応する局所構造に含まれる x の個数を表す。

パス $\gamma \in PT(G)$ および $X \in \mathcal{A}$ に対し、 $r_\gamma = |\psi^{-1}(\psi(\gamma))|$ および $r_X = |\psi^{-1}(X)|$ と定義する。 r_X は X が対応しているパスの個数を表し、 r_γ はパス γ が表す構造に対応しているパスの個数を表す。反応系 P 、グラフ G 、写像 ψ の組 $S = (P, G, \psi)$ が与えられたとき、修正された自由エネルギー $E_r : \mathcal{A} \rightarrow \mathbb{R}$ を以下のように定義する。

$$E_r(X) = E(X) + \log r_X$$

この関数 E_r は数え上げの重複による影響を補正する項 $\log r_X$ を加えた自由エネルギー関数である。

以上により、「グラフによる複合分子の列挙」を形式的に述べる準備が整った。会合反応系 P 、重み付きでアサイクリックな無駄のない有向グラフ G 、 $PT(G)$ から \mathcal{A} への上への写像 ψ を考える。 $S = (P, G, \psi)$ は、以下の条件をすべての $\gamma \in PT(G)$ に対して満たすとき列挙スキームであるという。

$$E_r(\psi(\gamma)) = \sum_{e \in Eg \text{ s.t. } e \in \gamma} \epsilon(e)$$

$$\#_x(\psi(\gamma)) = \sum_{e \in Eg \text{ s.t. } e \in \gamma} \sigma_x(e)$$

2.3 列挙スキームの対称性

$V \cup Eg$ から $V \cup Eg$ への 1 対 1 写像 ϕ で、 $\phi(V) = V$ および $\phi(Eg) = Eg$ を満たすものを考える。ここで $\phi(PT(G)) = PT(G)$ を満たすとき、 ϕ をパス写像とよぶ。 Φ をパス写像の集合とする。 Φ が関数の合成に関して群を成すとき、 Φ はパス写像群であるという。

辺 e の始点を $t(e)$ 、終点を $h(e)$ で表す。パス写像 ϕ は、すべての $e \in Eg$ に対して、 $\phi(t(e)) = t(\phi(e))$ かつ $\phi(h(e)) = h(\phi(e))$ が成り立つとき、同型写像であるという。またすべての $e \in Eg$ に対して、 $\phi(t(e)) = h(\phi(e))$ かつ $\phi(h(e)) = t(\phi(e))$ が成り立つとき、逆同型写像であるという。パス写像群 Φ は Φ のすべての要素が同型写像であるか逆同型写像であるとき、同型であるという。

ここで、以下が示せる.

定理 1

列挙スキーム $S = (P, G, \psi)$ が以下の条件を満たす同型なパス写像群 Φ が存在するとき、 S は対称である.

$$\Phi(\gamma) = \psi^{-1}(\psi(\gamma)) \quad (\forall \gamma \in PT(G))$$

対称な列挙スキームの定義⁴⁾ は複雑であり、本稿の可読性を増すために省略する. 対称な列挙スキームについては以下が知られている.

定理 2 ([Kobayashi2008])

反応系 P に対して、対称な列挙スキーム $S = (P, G, \psi)$ が存在するならば、 $FEMP1$ を G の辺の個数だけ変数を持つ凸計画問題に帰着することができる.

よって、反応系に対して、定理 1 の条件を満たすような列挙スキームを構成することが以下の目標となる.

3. 対称列挙法の RNA インタラクション反応への応用

3.1 列挙スキームの構成法

線形な二次構造を持つ複数 RNA 鎖の複合体を列挙するグラフ $G = (V, V_0, V_f, Eg, \epsilon)$ を以下に与える. ここで、 V はノードの有限集合、 Eg は辺の有限集合、 V_0 は初期ノードの集合、 V_f は終端ノードの集合であり、 ϵ は局所構造の自由エネルギーを与える辺の重み関数である. $V, Eg, V_0, V_f, \epsilon$ の定義は以下で述べられる.

X を RNA 鎖の集合とする. $\alpha \in X$ に対し l_α で α の長さを表す. また $1 \leq i \leq l_\alpha$ に対し、 $\alpha[i]$ は α の 5' 末端側から i 番目の塩基の記号 (A,C,G,U のいずれか) を表す. 一方、 α_i は、 α の 5' 末端側から i 番目の塩基そのものを表すものと取り決める.

本研究では、複数の RNA 鎖がインタラクションして構造を形成する. このような構造を表現するために、 m 本の RNA 鎖が 5' 末端側から 3' 末端の向きに並べられている配列 $\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_m$ を考える (図 1). この RNA 鎖の配列において図 1 の * で示されている 5' 末端側から p 番目の RNA 鎖 $\alpha_p \in X$ の 5' 末端側から i 番目の塩基を、 $m_p_alpha_i$ で表すこ

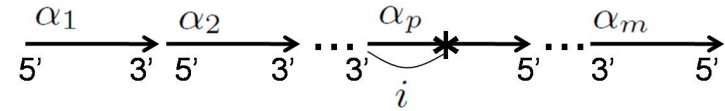


図 1 RNA 鎖の配列 $\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_m$
Fig. 1 Sequence of RNA Strands $\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_m$

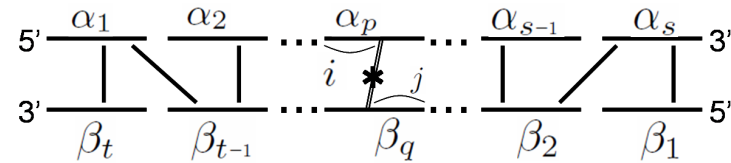


図 2 複数鎖から構成される RNA 二次構造の例
Fig. 2 Example of Secondary Structure of Multiple RNA Strands

とにする. ここで、塩基 $m_p_alpha_i$ と $m_p'_alpha'_i'$ に対して、 $m_p_alpha_i < m_p'_alpha'_i'$ であるとは以下を満たすこととして定義する.

$$s_p_alpha_i < s_p'_alpha'_i' \stackrel{\text{def}}{\equiv} \begin{cases} p < p' \\ \text{or} \\ p = p' \wedge i < i' \end{cases}$$

これは塩基 $m_p_alpha_i$ が塩基 $m_p'_alpha'_i'$ よりも 5' 末端側にあることを表している. 次に RNA 鎖 n 本からなる線形な RNA 二次構造において、上側に存在する RNA 鎖が s 本、下側に存在する RNA 鎖が t 本であるようなものを列挙することを考える (図 2). このような構造は、上側の RNA 鎖の配列 $\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_s$ と、下側の RNA 鎖の配列 $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_t$ に分けて考えることができ、上側と下側の塩基の間で塩基対が形成され、二次構造が構成されると考えることができる. ここで、図 2 の * で示される塩基対は塩基 $s_p_alpha_i$ と塩基 $t_q_beta_j$ の間で形成されるので、 $(s_p_alpha_i, t_q_beta_j)$ のように表すことに取り決める. 以上から、塩基対の集合 BP は以下のように表される.

$$BP = \{(s_p_alpha_i, t_q_beta_j) \mid 1 \leq s < n, 1 \leq t \leq n - s, 1 \leq p \leq s, 1 \leq q \leq t, \alpha_p, \beta_q \in X, 1 \leq i \leq l_\alpha, 1 \leq j \leq l_\beta, (\alpha_p[i], \beta_q[j]) \in WC\}$$

また BP 上の関係 \sim を以下のように定義する.

$$(s_{-p}\alpha_p \cdot i, t_{-q}\beta_q \cdot j) \sim (s_{-p'}\alpha_{p'} \cdot i', t_{-q'}\beta_{q'} \cdot j') \stackrel{\text{def}}{=} \begin{cases} p = p' \wedge 0 \leq q' - q \leq 1 \\ \text{or} \\ q = q' \wedge 0 \leq p' - p \leq 1 \end{cases}$$

この関係 \sim は塩基対 $(s_{-p}\alpha_p \cdot i, t_{-q}\beta_q \cdot j)$ と $(s_{-p'}\alpha_{p'} \cdot i', t_{-q'}\beta_{q'} \cdot j')$ において, 上側の RNA 鎖が下側の RNA 鎖がきちんと繋がっていることを意味する.

以上を用いて, 塩基対 $(s_{-p}\alpha_p \cdot i, t_{-q}\beta_q \cdot j)$ と $(s_{-p'}\alpha_{p'} \cdot i', t_{-q'}\beta_{q'} \cdot j')$ が隣り合って存在することの必要十分条件は以下のように記述される.

$$\begin{aligned} & ((s_{-p}\alpha_p[i], t_{-q}\beta_q[j]) \sim (s_{-p'}\alpha_{p'}[i'], t_{-q'}\beta_{q'}[j'])) \\ & \wedge ((s_{-p}\alpha_p[i] < s_{-p'}\alpha_{p'}[i']) \wedge (t_{-q}\beta_q[j] < t_{-q'}\beta_{q'}[j'])) \end{aligned}$$

以上から, 列挙グラフ G は次のように構成される.

$$\begin{aligned} V &= BP \cup \{S, F\} \\ V_0 &= \{S\} \\ V_f &= \{F\} \\ Eg &= \{((s_{-p}\alpha_p[i], t_{-q}\beta_q[j]), (s_{-p'}\alpha_{p'}[i'], t_{-q'}\beta_{q'}[j'])) \\ & \quad | ((s_{-p}\alpha_p[i], t_{-q}\beta_q[j]), (s_{-p'}\alpha_{p'}[i'], t_{-q'}\beta_{q'}[j'])) \in BP \\ & \quad \wedge ((s_{-p}\alpha_p[i], t_{-q}\beta_q[j]) \sim (s_{-p'}\alpha_{p'}[i'], t_{-q'}\beta_{q'}[j'])) \\ & \quad \wedge ((s_{-p}\alpha_p[i] < s_{-p'}\alpha_{p'}[i']) \wedge (t_{-q}\beta_q[j] < t_{-q'}\beta_{q'}[j']))\} \\ & \cup \{(S, bp) \mid bp = (s_{-1}\alpha_1[i], t_{-1}\beta_1[j]) \in BP\} \\ & \cup \{(bp, F) \mid bp = (s_{-s}\alpha_s[i], t_{-1}\beta_1[j]) \in BP\} \end{aligned}$$

$PT(G)$ から複数 RNA 鎖の線形な二次構造の集合 \mathcal{A} への対応関係 $\psi: PT(G) \rightarrow \mathcal{A}$ は以下のように説明できる.

G 上のパス $\gamma: S \xrightarrow{e_1} bp_1 \xrightarrow{e_2} bp_2 \rightarrow \dots \xrightarrow{e_4} bp_4 \xrightarrow{e_5} f$ を考える. 各 $i = 1, 2, 3, 4, 5$, に対し, 辺 e_i は図 3 において, 局所構造 T_i に対応する. つまり, $i = 2, 3, 4$ に対し, 辺 $e_i = (bp_{i-1}, bp_i)$ は塩基対 bp_{i-1} と bp_i によって囲まれた局所構造に対応する. 辺 e_1 と e_5 はフリーエンド構造に対応する. このように, 各辺を局所構造に対応させることにより, ψ を構成することができる. このグラフを用いて列挙スキームを構成するには, 以下の式を満たす重み ϵ と

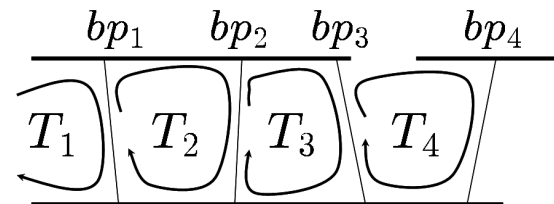


図 3 辺 e_i と局所構造 T_i の対応関係

Fig. 3 Correspondence between Edge e_i and Local Structure T_i

$\sigma_x(x \in \mathcal{M})$ を割り当てなければならない.

$$E_r(\psi(\gamma)) = \sum_{e \in Eg \text{ s.t. } e \in \gamma} \epsilon(e) \quad (1)$$

$$\#_x(\psi(\gamma)) = \sum_{e \in Eg \text{ s.t. } e \in \gamma} \sigma_x(e) \quad (2)$$

(1) を満たす重み ϵ を構成する方法を以下に示す.

左辺の $E_r(\psi(\gamma))$ は $E(\psi(\gamma)) + \log r_{\psi(\gamma)}$ で定義される. 3.2 節で説明するように, $\psi(\gamma)$ が回転対称な構造の場合は $r_{\psi(\gamma)} = 1$ であり, $\psi(\gamma)$ が回転対称でない構造の場合は $r_{\psi(\gamma)} = 2$ となる. 一方, $\psi(\gamma)$ の自由エネルギー $E(\psi(\gamma))$ は, $\psi(\gamma)$ が回転対称な構造の場合は, 統計力学の要請から局所構造のエネルギーの和に $\log 2$ を加えたものになる. ここで注意したいのは, $\psi(\gamma)$ が回転対称であろうがなかろうが, $E_r(\psi(\gamma))$ は, 局所構造の自由エネルギーの和に $\log 2$ を加えることにより求められるということである.

したがって, 各辺 e に割り当てる自由エネルギーの重み $\epsilon(e)$ は, e が S を開始点としない場合は, e が対応する局所構造の自由エネルギーを割り当て, e が S を開始点とする場合は, e が対応する局所構造の自由エネルギーに $\log 2$ を加えた値を割り当てればよい.

一方, $\sigma_x(e)$ の割り当ては次のように定義できる. 辺 e が対応する局所構造に RNA 鎖 x の 5' 末端が含まれるとき, $\sigma(e) = 1$ とし, それ以外るとき $\sigma(e) = 0$ とする.

但し, この列挙グラフ G は初期ノードまたは終端ノードから到達できないノードが含まれる可能性がある. このようなノードは不要であるため取り除く必要があるが, その際にグラフ G に *Dijkstra* のアルゴリズムを適用することで, 初期ノードまたは終端ノードから到達できないノードを取り除くことができる.

3.2 提案する列挙スキームの対称性

前節で提案した列挙スキームに対して、以下のようなパス写像 ϕ を考える.

$$\phi(S) = S$$

$$\phi(F) = F$$

$$\phi((s_p_a_p_i, t_q_b_q_j)) = (t_q_b_q_j, s_p_a_p_i)$$

$$\phi((S, (s_1_a_1_i, t_1_b_1_j))) = ((t_1_b_1_j, s_1_a_1_i), F)$$

$$\phi((s_s_a_s_i, t_1_b_1_j), F) = (S, (t_1_b_1_j, s_s_a_s_i))$$

$$\phi(((s_p_a_p_i, t_q_b_q_j), (s_p'_a_{p'}_i', t_q'_b_{q'}_j')), ((t_q'_b_{q'}_j', s_p'_a_{p'}_i'), (s_p_a_p_i, t_q_b_q_j))) = ((t_q_b_q_j, s_p_a_p_i), (t_q'_b_{q'}_j', s_p'_a_{p'}_i'))$$

列挙グラフ G において、ある構造 S に対応するパス γ を考える. このとき $\phi(\gamma)$ は S を 180° 回転して得られる同じ構造を表している (図 4). このように、回転対称な構造でない場合は $r_\gamma = 2$ であり、回転対称な構造である場合には $r_\gamma = 1$ となる.

ここで、3.1 節で与えた列挙スキームが対称であることを示す.

ϕ_0 を $V \cup Eg$ から $V \cup Eg$ への恒等写像とする. このとき、 $\Phi = \{\phi_0, \phi\}$ は関数の合成に関して群を成し、 ϕ_0 は同型写像、 ϕ は逆同型写像である. よって Φ は同型である. また、任意の $\gamma \in PT(G)$ に対して、 $\Phi(\gamma) = \psi^{-1}(\psi(\gamma))$ が成り立つことは明らかである.

このように、与えられた列挙グラフ G は、RNA 二次構造の回転に関する対称性をグラフ内に内包した構造を有している. これにより、列挙グラフが 3 節で述べた条件を満たしていることが分かる.

3.3 計算量的考察

4.2 節で述べた列挙グラフ G において、1 つの RNA 二次構造に含まれる RNA1 本鎖の最大数を n 、RNA 鎖の集合 X の要素数 $|X| = k$ 、 X に含まれる RNA 鎖の最大長を l としたとき、頂点数 $|V|$ および辺数 $|Eg|$ のオーダーは以下ようになる.

$$|V| = O(n^4 k^2 l^2)$$

$$|Eg| = O(n^6 k^4 l^4)$$

また、*Dijkstra* のアルゴリズムを適用する際の計算量は $O(|V| \log |V| + |Eg|) = O(n^6 k^4 l^4)$ である.

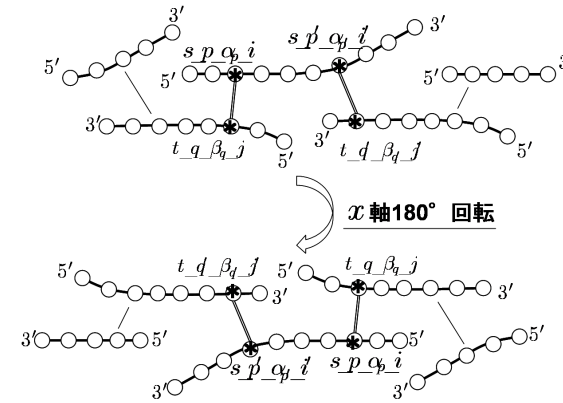


図 4 構造の回転
Fig. 4 Rotation of Structures

4. 結論と今後の課題

対称列挙法を利用し、複数の RNA 鎖がインタラクションして線形な二次構造を形成するような反応系における平衡状態計算を、多項式個の変数を持つ凸計画問題に帰着することで、効率よく解析するアルゴリズムを示した. 今後の課題としては、本アルゴリズムの RNA Folding シミュレーションへの応用や、構造のクラスを線形な二次構造に限定しない場合にも効率よく平衡状態を計算できる手法を示す、などが挙げられる.

参考文献

- 1) Dirks, R., Bois, J., Schaeffer, J., Winfree, E. and Pierce, N.: Thermodynamic Analysis of Interacting Nucleic Acid Strands, *SIAM Review*, Vol.49, No.1, pp.65–88 (2007).
- 2) Flamm, C., Fontana, W. and Hofacker, I.: RNA folding at elementary step resolution, *RNA*, Vol.6, pp.325–338 (2000).
- 3) Hofacker, I., Fontana, W., Stadler, P., Bonhoeffer, L., Tacker, M. and Schuster, P.: Fast folding and comparison of RNA secondary structures(the Vienna package), *Monatshefte für Chemie*, Vol.125, No.2, pp.167–188 (1994).
- 4) Kobayashi, S.: Symmetric Enumeration Method: A New Approach to Computing Equilibria, *Technical Report CS 08-01, University of Electro-Communications*,

Department of Computer Science (2008).

- 5) Morgan, S. and Higgs, P.: Evidence for kinetic effects in the folding of large RNA molecules, *J.Chem.Phys.*, Vol.105, No.16, pp.7152–7157 (1996).
- 6) Uemura, Y., Hasegawa, A., Kobayashi, S. and Yokomori, T.: Tree Adjoining Grammars for RNA Structure Prediction, *Theoretical Computer Science*, Vol.210, No.2, pp.277–303 (1999).
- 7) Zuker, M. and Steigler, P.: Optimal Computer Folding of Large RNA Sequences using Thermodynamics and Auxiliary Information, *Nucleic Acids Research*, Vol.9, No.1, pp.133–148 (1981).
- 8) 谷川拓己, 小林聡: RNA フォールディングシミュレーションのための新しいアルゴリズム, 情報処理学会研究報告, Vol.2009, No.19, pp.93–96 (2009).